This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

BUNDES EPUBLIK DEUTS HLAND

09/367748



Bescheinigung

Die Beiersdorf AG in Hamburg/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Zubereitungen für die Behandlung von Rosacea"

am 21. Februar 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/195 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. März 1998 Der Präsident des Deutschen Patentamts Im Auftrag

Colle

Aktenzeichen: 197 06 581.3

Wehner

Beiersdorf Aktiengesellschaft Hamburg

Beschreibung

Zubereitungen für die Behandlung von Rosacea

Gegenstand der Erfindung sind topische kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die zur Behandlung von Rosacea geeignet sind. Zur Rosacea zählen hier auch die Erscheinungsformen der Cuperose.

Rosacea ist eine entzündliche Erkrankung, vorzugsweise des Gesichtes, die mit ausgeprägtem, unterschiedlich lang anhaltendem Erythem, Papeln und Pusteln einhergeht. Teleangiektasien und Elastose sind häufig, die intrafollikuläre Ansammlung von Neutrophilen ist auch zu beobachten. Rosacea-Patienten haben eine außergewöhnlich empfindliche Haut gegenüber chemischen Toxinen und physikalischen Stressfaktoren (UV-Licht). Die Pathogenese ist unklar.

Rosacea ist nicht heilbar, aber mit Antibiotika, Isotretinoin, Pilzmitteln wie Metronidazol oder Betablockern behandelbar.

Im Gegensatz zu vielen Hauterkrankungen, die mit massivem Einstrom von Leukozyten einhergehen, ist das Leukozyteninfiltrat in der Nähe von Blutgefäßen und Talgdrüsen moderat.

Es wurde auch schon in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob das schwierig zu behandelnde Erythem der Rosacea-Patienten mit NO-Synthase-Hemmern zurückgeführt werden könne (Qureshi, A.A. et al; Arch. Dermatol. Vol. 132, Aug. 1996, 889-893). Eine Antwort wurde aber nicht gegeben.

Erst im fortgeschrittenem Zustand der Rosacea finden sich neben dem unterschiedlich ausgebildetem Erythem auch Teleangiektasien, Papeln, Pusteln und Wucherungen wie das Rhinophym. Diese Erscheinungen werden chirurgisch behandelt.

Insgesamt ist der Erfolg der pharmakologischen Behandlung der Rosacea nicht befriedigend.

Aufgabe der Erfindung war es daher, hier Abhilfe zu schaffen und insbesondere Wirkstoffe und Zubereitungen damit zu schaffen, mit denen sich Rosacea, insbesondere die frühen Formen dieser Krankheit, sicher und frei von Nebenwirkungen behandeln lassen.

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-Arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin und N^G-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-Arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin,

N^G, N^{G'}-Dialkyl-L-arginin und N^G-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G-Monoalkyl-L-Arginin, N^G, N^G-Dialkyl-L-arginin und N^G-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Ester der Carbonsäuregruppe des Arginins mit Alkoholen sind auch geeignet.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z.B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitrate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z.B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben.

Bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

N^G-Monomethyl-L-arginin,

N^G-Monoethyl-L-arginin,

N^G-Nitro-L-arginin,

N^G-Nitro-L-arginin-methylester,

N^G-Nitro-L-arginin-ethylester,

N^G-Monomethyl-L-arginin-methylester,

N^G-Monoethyl-L-arginin-methylester,

N^G-Monomethyl-L-arginin-ethylester

N^G-Monoethyl-L-arginin-ethylester und

N^G, N^G-Dimethyl-L-arginin,

N^G, N^G'-Dimethyl-arginin

N^G, N^G-Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid,

N^G, N^{G'}-Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid

Besonders bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

N^G-Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),

N^G-Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),

N^G-Nitro-L-arginin (L-NNA) und

N^G-Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).

N^G-Nitro-L-arginin-methylester oder

L-NAME wird ganz besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen damit sind hervorragend zur Behandlung und prophylaktischen Behandlung der Rosacea, insbesondere der Stufen I oder II geeignet.

In überraschender Weise zeigen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen eine lange anhaltende, kontinuierliche Wirkung während der Anwendung. Auch nach dem Ende der Behandlung bleibt die Haut lange Zeit, etwa mehrere Wochen lang, symptomfrei oder wesentlich gebessert.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der Kosmetik dienen.

Die erfindungsgemäße, insbesondere topische Anwendung der NO-Synthase-Hemmer führt überraschend zu einer Verminderung der kutanen Durchblutung und somit des Erythems. Die dadurch verstärkte Infiltration von Leukozyten und anderen Immunzellen führt zu einer besseren Abheilung des entzündeten Gewebes.

Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,001 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zube-

reitung, in den erfindungsgemäßen topischen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten.

In überraschender Weise werden erfindungsgemäß die Symptome der Rosacea, insbesondere das Erythem, gemildert oder vermieden.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders α-Tocopherol bzw. α-Tocopherylestern, insbesondere α-Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophenon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester, Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallkomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure und Desferral^R (Ciba-Geigy) und Flavonoide, z.B. 4^G-Alpha-glucopyranosyl-rutin.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Flavonoide oder der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Zur Anwendung werden die Zub reitung n in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge einmal oder mehrmals täglich aufgebracht.

Besonders bevorzugt sind Hautpflegepräparationen und Sonnenschutz-Präparate.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z.B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z.B. vom Typ Wasser-in Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten. Bevorzugt werden auch wasserarme oder wasserfreie Salben und Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment. Besonders bevorzugt werden Zubereitungen mit einem oder mehreren UVA-Filtern. Besonders bevorzugt werden UVA-Filter mit starker Absorption bei 340 nm.

Vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Après-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, ein Öl, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können dermatologisch und kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchhaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.



Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Öle oder Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft



und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder - distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei öligalkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wäßrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatze zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenanordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch



gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise
 3-(4-Methyl benzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoesäure-Derivate, vorzugsweise
 - 4-(Dimethylamino)- benzoesäure(2-ethylhexyl)ester,
 - 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;

- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise
 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester,
- 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise
 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,
 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon,
 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise
 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie
 z.B. 4-(2-Oxo-3- bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure,
 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVA- und/oder UVB-Filtern bzw. erfin-

Ÿ

dungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch einen oder mehrere UVA- und/oder UVB-Filter enthalten.

Es kann auch von besonderem Vorteil sein, die Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die auch üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination angegebenen Mengen eingesetzt werden.

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehren UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft.

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise die Wirkstoffe in kosmetische oder dermatologische Formulierungen einarbeitet.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

In den Beispielen werden folgenden Verbindungen verwendet:

N^G-Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),

N^G-Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),

N^G-Nitro-L-arginin (L-NNA),

N^G-Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).

Beispiel 1

Gaw -%

Sonnengel (transparent)

	Gew70
L-NAME	1
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

Hydrodispersion

	Gew%
L-NMMA	5,0
Phenyltrimethicon	1,0
Carbomer (Carbopol 981)	1,0
Hydroxypropylmethylcellulose	0,2
Butylenglycol	3,0
Tromethamin	q.s.
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 3

Sonnenmilch O/W

	Gew%
L-MEA	2,5
Harnstoff	5,0
Octylmethoxycinnamat	5,0
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl	
+ Natriumcetearylsulfat	2,5
Glyceryllanolat	1,0
Laurylmethicon Copolyol	0,5
Mineralöl (DAB 9)	5,0
Caprylic/capric Triglyceride	5,0
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,3
Cyclomethicon	2,0
TiO ₂	1,0
Glycerin	3,0
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0

Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Pflegelotion W/O

	Gew%
L-NNA, HCI	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO ₄	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

Beispiel 5

Pflegende Gesichtscrème O/W

	Gew%
L-NMMA	2,5
PEG-5 Glycerylstearat	2,00
Glycerylstearat	3,00
Cyclomethicon	3,00
Caprylic/capric Triglyceride	3,00
Cetylalkohol	3,00
Ethanol	1,00
Hyaluronsäure	0,05
Tocopherylacetat	0,50
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00





W/O-Creme

	Gew%
L-NMMA	2,5
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0
Cyclomethicon	4,0
Mineralöl (DAB 9)	4,0
Caprylic/capric Triglyceride	4,0
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

Beispiel 7

After Sun Lotion

	Gew%
L-NAME	5,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl	
+ Natriumcetearylsulfat	2,50
Glycerylstearat SE	0,60
Mineralöl (DAB 9)	4,00
Caprylic/capric Triglyceride	2,00
Schibutter	2,00
Avocadoöl	2,00
Tocopherylacetat	3,00
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,30
Glycerin	4,00
Hyaluronsäure	0,05
Bisabolol	0,05
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00



Duschmilch

	Gew%
L-MEA	5,0
Sodium Laureth Sulfate	11
Cocamidopropyl Betaine	5
Cocamide DEA	1
PEG-8	1
Soybean Oil	1
Citric Acid	0,1
Sodium Chloride	0,2
Fragrance	0,1
Wasser, demin.	ad 100,00

Beispiel 9

Pflegestift

_	Gew%
1,2-Propylenglykol	11,0
Oleylalkohol	14,0
Eosinfarbstoffe	-
	3,0
Stearamide MEA	
(Rewomid S 280)	10,0
Bienenwachs	10,0
Glycerinmonostearat	10,0
Cetylalkohol	10,0
Ceresin	8,0
Stearyl Heptanoate	
(CL-solid)	6,0
Lanolin anhydr.	6,0
Pigmente und Farblacke	6,0
Parfümöl	1,0
L-NAME	5,0

Stift		
		Gew%
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate (and)		
Octyldodecanol (and) Carnauba (and)		
Candelilla Wax (and) Microcrystalline (and)		
Cetyl Alcohol (and) Beeswax (and) Mineral Oil		
Cutina LM (Henkel)	65	
Caprylic/Capric Triglyceride		
(Myristol 318)		20
Pigmentfarben		3,0
Titandioxid		8,0
L-NMMA		5,0

Beispiel 11

5,0

	Gew%
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate	78,0
(and) Octyldodecanol (and) Carnauba	
(and) Candelilla Wax (and) Microcrystalline Wax	
(and) Cetyl Alcohol (and) Beeswax (and)	
Mineral Oil	
Cutina LM (Henkel)	
Octyldodecalol	15,0
(Eutanol G)	
Farbpigmente	2,0

Stift

L-NMMA

Patentansprüche

- 1. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G -Monoalkyl-L-Arginin, N^G , N^G -Dialkyl-L-arginin und N^G -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
- 2. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von N^G -Monoalkyl-L-Arginin, N^G , N^G -Dialkyl-L-arginin und N^G -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
- 3. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N^G -Monoalkyl-L-Arginin, N^G , N^G -Dialkyl-L-arginin, N^G , N^G -Dialkyl-L-arginin und N^G -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten.
- 4. Verwendung der Zubereitung gemäß Anspruch 1 3, dadurch gekennzeichnet, daß N^G-Nitro-L-arginin-methylester oder N^G-Nitro-L-arginin-methylester Hydrochlorid verwendet wird.
- 5. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydans enthalten.
- 6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
- 7. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxidans und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.

Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N G -Monoalkyl-L-Arginin, N G , N G -Dialkyl-L-arginin, N G , N G -Dialkyl-L-arginin und N G -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea.

München, den 17. Juni 1997

2 (089) 2195 - 3206

Aktenzeichen: 197 06 581.3

Anmelder: s.Adr.

5 Mr. Smit

Deutsches Patentamt - 80297 München

Beiersdorf AG

20245 Hamburg

hr Zeichen: 1120-Dr.Lt-pü (96/129)

Bitte Aktenzeichen und Anmeider bei allen Eingaben und Zahlungen angeben

Zutreffendes ist angekreuzt 🗵 und/oder aus ausgefüllt!

Ergebnis einer Druckschriftenermittlung

Auf den Antrag des

wirksam am 22.Februar 1997 gemäß 🔯 § 43 Patentgesetz 🔲 § 7 Gebrauchsmustergesetz sind die auf den beigefügten Anlagen angegebenen öffentlichen Druckschriften ermittelt worden. Ermittelt wurde in folgenden Patentklassen:

Klasse/Gruppe	Prüfer	Patentabt.
A61K 31/195	Dr.Roppel	41
A61K 7/42	Dr.Beer	41
A61K 7/00	Thielemann	41

Die Recherche im Deutschen Patentamt stützt sich auf die Patentliteratur folgender Länder und Organisationen:

Deutschland (DE,DD), Österreich, Schweiz, Frankreich, Großbritannien, USA, Japan (Abstracts), UDSSR (Abstracts), Europäisches Patentamt, WIPO.

Recherchiert wurde außerdem in folgenden Datenbanken:

Anlagen:

Anlagen 1, 2 und 3 zur Mitteilung der ermittelten Druckschriften

14 Druckschrift(en) bzw. Ablichtung(en)

Patentabteilung 11 Recherchen-Leitstelle



P 2251 (EDV-L) 11/95

Annahmestelle und Nachtbriefkasten nur Zweibrückenstraße 12

Schnellbahnanschluß im Münchner Verkehrs- und Tarifverbund (MVV): Dienstgebäude Zweibrückenstraße 12 (Hauptgebäude) Zweibrückenstraße 5-7 (Breiterhof) Winzererstraße 47a/Saarstraße 5

Winzererstraße 47a / Saarstraße 5-U2 Hohenzollernplatz Hausadresse (für Fracht) Deutsches Patentamt Zweibrückenstraße 12 80331 München Telefon (089) 2195-0 Telefax (089) 2195-2221 Telex 5 23 5 34 Banken: Postbank Niederlassung München 791 91-803 (BLZ 700 100 80) Landeszentralbank München 700 010 54 (BLZ 700 000 00)

DATUM: 13.06.97 SEITE:

Deutsches Patentamt

80297 München

197 06 581.3

Anlage 1

zur Mitteilung über die ermittelten Druckschriften gemäß § 43 des Patentgesetzes

Druckschriften:

DE	195	49	118	A 1		DE	195	20	792	A 1
US	54	20	106			EP	05	06	956	
=US	54	78	560			WO	93	15	708	Α1
JP	08-0	53	336	Α	-	JP	07-0	33	635	Α
JP	06-2	79	227	Α						

Literatur:

QURESHI; Abrar, A., et.al.: From Bedside to the Bench and Back. In: Archiv Dermatol. 132, 1996, S.889-893;

Chemical Abstracts:

Ref. 349849m, Vol. 123, 1995;

Ref. 141271t, Vol. 121, 1994; Ref. 285029e, Vol. 124, 1996; Ref. 208730h, Vol. 122, 1995; JP Patents Abstracts of Japan: 6-145037,A,C-1242,Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456; 6-145035 A,C-1242,Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456;

A9119

80297 München

Anlage 2

zur Mitteilung d r ermittelten Druckschriften

197 06 581.3

1 2						
Kate- gorie	Ermittelte Druckschriften/Erläuterungen	Betrifft Anspruch				
E2	DE 195 49 118 A1	1-7				
Y	DE 195 20 792 A1 insbes. Anspr. 1, Sp. 5, Zeile 3 - Sp. 6, Zeile 27					
Y	US 54 20 106 insbes. Sp. 6,7, Anspr. 3,7	1-7				
Y	EP 05 06 956 = US 54 78 560	1-7				
Y	WO 93 15 708 Al insbes. S. 15, Tab. 1, Cicatrisant	3				
Y	JP 08-053336 A	3,4				
Y	JP 07-033635 A	3,4				
Y	JP 06-279227 A	1-7				
Y	QURESHI, Abrar, A., et.al.: From Bedside to the Bench and Back. In: Archiv Dermatol. 132, 1996, S. 889-893;	1-7				
	Chemical Abstracts:					
Y	Ref. 349849m, Vol, 123, 1995;	6,7				
Y	Ref. 141271t, Vol, 121, 1994;	6,7				
Y	Ref. 285029E, Vol, 124, 1996;	1-7				
Y	Ref. 208739H, Vol, 122, 1995;	3,4,6,7				
	JP Patent Abstracts of Japan:					
Y	6-145037 A., C-1242, Aug. 25, 1994, Vol., 18, No. 456;	3 - 4				
Y	6-145035 A., C-1242, Aug. 25, 1994, Vol., 18, No. 456;	6-7				

80297 München

Anlage 3

zur Mitteilung d rermitt It n Druckschrift n

Hinweise zur Mitteilung (Vordruck P 2251)

Eine Gewähr für die Vollständigkeit der Ermittlung wird nicht geleistet (§ 43 Abs. 7 Patentgesetz bzw. § 7 Abs. 2 Gebrauchsmustergesetz i.V.m. § 43 Abs. 7 Satz 1 Patentgesetz).

Die angegebene Patentliteratur kann in den Auslegehallen des Deutschen Patentamts, 80331 München, Zweibrückenstraße 12 oder 10969 Berlin, Gitschiner Str. 97 eingesehen werden; deutsche Patentschriften, Auslegeschriften und Offenlegungsschriften auch in den Patentinformationszentren. Ein Verzeichnis über diese Patentinformationszentren kann auf Wunsch vom Deutschen Patentamt sowie von einigen Privatfirmen bezogen werden.

Erklärungen zur Anlage 2 (Vordruck P 2253)

Spalte 1: Kategorie

Es bedeutet:

- X: Druckschriften, die Neuheit oder Erfindungshöhe allein in Frage stellen
- Y: Druckschriften, die die Erfindungshöhe zusammen mit anderen Druckschriften in Frage stellen
- A: Allgemein zum Stand der Technik, technologischer Hintergrund
- O: Nicht-schriftliche Offenbarung, z.B. ein in einer nachveröffentlichten Druckschrift abgedruckt r Vortrag,der vor dem Anmelde- oder Prioritätstag öffentlich gehalten wurde
- P: Im Prioritätsintervall veröffentlichte Druckschriften
- T: Nachveröffentlichte, nicht kollidierende Druckschriften, die die Theorie der angemeldetenErfindung betreffen und für ein besseres Verständnis der angemeldeten Erfindung nützlich sein können bzw. zeigen, daß der angemeldeten Erfindung zugrunde liegende Gedankengänge oder Sachverhalt falsch sein könnten
- E: Ältere Anmeldungen gemäß § 3 Abs. 2 PatG (bei Recherchen nach § 43 PatG); ältere Patentanmeldungen oder ältere Gebrauchsmuster gemäß § 15 GbmG (bei Recherchen nach § 7 GbmG)
- D: Druckschriften, die bereits in der Patentanmeldung genannt sind
- L: Aus besonderen Gründen genannte Druckschriften, z.B. zum Veröffentlichungstag einer Entgegenhaltung oder bei Zweifeln an der Priorität.

Im Recherchenverfahren nach § 7 GbmG werden nur die Kategorien "A" und "E" angegeben.

Spalte 2: Ermittelte Druckschriften / Erläuterungen

Veröff.: Veröffentlichungstag einer Druckschrift im Prioritätsintervall

nr: Nicht recherchiert, da allgemein bekannter Stand der Technik, oder nicht recherchierbar

=: Druckschriften, die auf dieselbe Ursprungsanmeldung zurückgehen ("Patentfamilien") oder auf die sich Referate oder Abstracts beziehen.

"-": Nichts ermittelt

Spalte 3: Betroffene Ansprüche

Hier sind di- Ansprüche unter Zuordnung zu den in Spalte 2 genannten relevanten Stellen angeg ben.

Deutsches Patentamt

80297 München

DATUM: 13.06.97

SEITE:

197 06 581.3

Anlage 1

zur Mitteilung über die ermittelten Druckschriften

gemäß § 43 des Patentgesetzes

Druckschriften:

195 49 118 A1 DE US 54 20 106~ =US 54 78 560 08-0 53 336 A-06-2 79 227 A-JP JP

195 20 792 A1-DE EP 05 06 956-WO 93 15 708 A1-JP 07-0 33 635 A~

Literatur:

-QURESHI;Abrar, A., et.al.: From Bedside to the. Bench and Back. In: Archiv Dermatol. 132, 1996, S.889-893;

Chemical Abstracts:

Ref. 349849m, Vol. 123, 1995;-Ref. 141271t, Vol. 123, 1994;— Ref. 141271t, Vol. 121, 1994;— Ref. 285029e, Vol. 124, 1996;— Ref. 208730h, Vol. 122, 1995;— JP Patents Abstracts of Japan: 6-145037, A, C-1242, Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456;— 6-145035 A C-1242 Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456;—

6-145035 A,C-1242,Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456;__

allet da!

A9119

Deutsches Patentamt . 80297 München

DATUM: 13.06.97 SEITE:

197 06 581.3

Anlage 1

zur Mitteilung über die ermittelten Druckschriften gemäß § 43 des Patentgesetzes

Druckschriften: 195 49 118 A1 DE DE 195 20 792 A1 US 54 20 106 05 06 956 EP 54 78 560 =US WO 93 15 708 A1 08-0 53 336 A 06-2 79 227 A JP JP 07-0 33 635 A JP

Literatur:

QURESHI; Abrar, A., et.al.: From Bedside to the Bench and Back. In: Archiv Dermatol. 132, 1996, S.889-893;

Chemical Abstracts:

Ref. 349849m, Vol. 123, 1995; Ref. 141271t, Vol. 121, 1994; Ref. 285029e, Vol. 124, 1996; Ref. 208730h, Vol. 122, 1995; JP Patents Abstracts of Japan:

6-145037, A, C-1242, Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456; 6-145035 A, C-1242, Aug. 25, 1994, Vol. 18, No. 456;

A9119

80297 München

Anlage 2

zur Mitt ilung der ermittelten Druckschriften

Aktenzeichen 197 06 581.3

Erläuterungen zu den ermittelten Druckschriften:					
1	2				
Kate- gorie	Ermittelte Druckschriften/Erläuterungen	Betrifft Anspruch			
E	DE 195 49 118 A1	1-7			
Y	DE 195 20 792 A1 insbes. Anspr. 1, Sp. 5, Zeile 3 - Sp. 6, Zeile 27				
Y	US 54 20 106 insbes. Sp. 6,7, Anspr. 3,7	1-7			
Y	EP 05 06 956 = US 54 78 560	1-7			
Y	WO 93 15 708 A1 insbes. S. 15, Tab. 1, Cicatrisant	3			
Y	JP 08-053336 A	3,4			
Y	JP 07-033635 A	3,4			
Y	JP 06-279227 A	1-7			
Y	QURESHI, Abrar, A., et.al.: From Bedside to the Bench and Back. In: Archiv Dermatol. 132, 1996, S. 889-893; Chemical Abstracts:	1-7			
Y	Ref. 349849m, Vol., 123, 1995;				
Y	Ref. 141271t, Vol., 121, 1994;	6,7			
Y	Ref. 285029E, Vol. 124, 1996;	6,7			
Y	Ref. 208739H, Vol. 122, 1995;	1-7			
	JP Patent Abstracts of Japan:	*			
Y	6-145037 A., C-1242, Aug. 25, 1994, Vol., 18, No. 456;	3-4			
Y	6-145035 A., C-1242, Aug. 25, 1994, Vol., 18, No. 456;	6-7			
		2			

80297 München

Anlage 3

zur Mitteilung der ermittelten Druckschriften

Hinweise zur Mitteilung (Vordruck P 2251)

Eine Gewähr für die Vollständigkeit der Ermittlung wird nicht geleistet (§ 43 Abs. 7 Patentgesetz bzw. § 7 Abs. 2 Gebrauchsmustergesetz i.V.m. § 43 Abs. 7 Satz 1 Patentgesetz).

Die angegebene Patentliteratur kann in den Auslegehallen des Deutschen Patentamts, 80331 München, Zweibrückenstraße 12 oder 10969 Berlin, Gitschiner Str. 97 eingesehen werden; deutsche Patentschriften, Auslegeschriften und Offenlegungsschriften auch in den Patentinformationszentren. Ein Verzeichnis über diese Patentinformationszentren kann auf Wunsch vom Deutschen Patentamt sowie von einigen Privatfirmen bezogen werden.

Erklärungen zur Anlage 2 (Vordruck P 2253)

Spalte 1: Katagorie

Es bedeutet:

- X: Druckschriften, die Neuheit oder Erfindungshöhe allein in Frage stellen
- Y: Druckschriften, die die Erfindungshöhe zusammen mit anderen Druckschriften in Frage stellen
- A: Allgemein zum Stand der Technik, technologischer Hintergrund
- O: Nicht-schriftliche Offenbarung, z.B. ein in einer nachveröffentlichten Druckschrift abgedruckter Vortrag,der vor dem Anmelde- oder Prioritätstag öffentlich gehalten wurde
- P: Im Prioritätsintervall veröffentlichte Druckschriften
- T: Nachveröffentlichte, nicht kollidierende Druckschriften, die die Theorie der angemeldetenErfindung betreffen und für ein besseres Verständnis der angemeldeten Erfindung nützlich sein können bzw. zeigen, daß der angemeldeten Erfindung zugrunde liegende Gedankengänge oder Sachverhalt falsch sein könnten
- E: Ältere Anmeldungen gemäß § 3 Abs. 2 PatG (bei Recherchen nach § 43 PatG); ältere Patentanmeldungen oder ältere Gebrauchsmuster gemäß § 15 GbmG (bei Recherchen nach § 7 GbmG)
- D: Druckschriften, die bereits in der Patentanmeldung genannt sind
- L: Aus besonderen Gründen genannte Druckschriften, z.B. zum Veröffentlichungstag einer Entgegenhaltung oder bei Zweifeln an der Priorität.

Im Recherchenverfahren nach § 7 GbmG werden nur die Kategorien "A" und "E" angegeben.

Spalte 2: Ermittelte Druckschriften / Erläuterungen

Veröff.: Veröffentlichungstag einer Druckschrift im Prioritätsintervall

nr: Nicht recherchiert, da allgemein bekannter Stand der Technik, oder nicht recherchierbar

=: Druckschriften, die auf dieselbe Ursprungsanmeldung zurückgehen ("Patentfamilien") oder auf die sich Referate oder Abstracts beziehen.

"-": Nichts ermittelt

Spalte 3: Betroffene Ansprüche

Hier sind die Ansprüche unter Zuordnung zu den in Spalte 2 genannt in rilevanten Stellen angegeben.